FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1941 N° 15

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

AUDY Paule

Née le 11 décembre 1915, à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme).

Les Sulfamides dans les différentes infections et spécialement dans les Méningites streptococciques

Président : M. FORSTER, Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

IMPRIMERIE
GÉNÉRALE
JEAN DE BUSSAC
2, Cours Sablon
CLERMONT - FD

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1941 N° 15

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

AUDY Paule

Née le 11 décembre 1915, à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme).

Les Sulfamides
dans les
différentes infections
et spécialement dans les
Méningites streptococciques

Président : M. FORSTER, Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

---

IMPRIMERIE
GÉNÉRALE
JEAN DE BUSSAC
2, Cours Sablon
CLERMONT-FD

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen..... MM. André FORSTER ✻ ◐ I.
Assesseur..... P. ROHMER ✻ ◐ I.

Professeurs titulaires

Clinique médicale B..... MM. AMBARD ✻ ◐ I.
Embryologie et tératologie..... ANCEL ✻ ◐ I.
Clinique neurologique..... BARRE ✻ ◐ I.
Histologie..... N....
Clinique O.R.L..... N....
Anatomie..... FORSTER ✻ ◐ I.
Thérapeutique chirurgicale..... FONTAINE ◐ A.
Chimie biologique..... NICLOUX ✻ ◐ I.
Hygiène et bactériologie..... OBERLING ✻ ◐ I.
Clinique dermatologique..... PAUTRIER ✻ ◐ A.
Clinique psychiâtrique..... PFERSDORFF ✻ ◐ I.
Clinique ophtalmologique..... REDSLOB ✻ ◐ I.
Clinique gynécologique..... REEB ◐ I.
Clinique infantile..... ROHMER ✻ ◐ I.
Physiologie..... SCHAEFFER ✻ ◐ I.
Pharmacologie et Médecine Expérimentale..... SCHWARTZ ◐ I.
Médecine légale et médecine sociale... SIMONIN ✻ ◐ A.
Hydrologie et climatologie..... VAUCHER ✻ ◐ I.
Physique biologique..... VLÈS ✻ ◐ I.
Clinique chirurgicale B..... WEISS ✻ ◐ A.
Clinique Médicale..... N....

Professeurs sans chaire

Histologie..... MM ARON ✻ ◐ I.
Anatomie..... BELLOCQ ✻ ◐ I.
Anatomie pathologique..... GÉRY ◐ I.

Chargés de cours et agrégés

MM. CALLOT — MM GELMA ✻ ◐ I. — MM. HANNS ✻ ◐ I.
HUMBERT ✻ ◐ A. — KAYSER ◐ A. — KELLER ◐ I.
KLEIN — REISS ◐ — ROMEY ✻ ◐ A.
SACREZ — THIVOLLE ◐ A. — TULASNE
WARTER

Chargé d'un cours complémentaire

M. ROEDERER ◐ I.

Agrégé libre

M. SIMON ✻ ◐ A.

Professeurs honoraires

M. CHAVIGNY ✻ ◐ I. — M. STOLZ ✻ ◐ I. — M. WEILL ✻ ◐ I.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MON FIANCÉ

A notre Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ FORSTER

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HANNS

Qui nous inspira le sujet de cette thèse. Hommage respectueux.

A NOS JUGES

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE STRASBOURG

A NOS AMIS

INTRODUCTION

Le traitement des maladies infectieuses a subi ces dernières années une impulsion nouvelle. A peine cinq années nous séparent de la découverte des sulfamides et déjà de nombreux travaux témoignent de l'intérêt qu'ils ont suscité. Le sujet est vaste, la question incessamment modifiée, contient encore beaucoup d'inconnus. Nous sommes surpris par leur polyvalence et leur puissance dans des domaines qui semblaient jusqu'à présent désespérés.

Dans ce travail nous présenterons deux observations de méningites à streptocoques. Le pronostic en était jusqu'à ces dernières années des plus sévères. Nous montrerons, comment, grâce à l'introduction des sulfamides il a complétement été transformé.

De semblables succès ont été obtenus dans différentes affections microbiennes. Dans un second chapitre nous nous efforcerons de les grouper et de dégager ainsi l'importance des résultats acquis.

Le corps initial fut le Prontosil *de Domagk ou sulfamidochrysoïdine. C'est un corps soluble à froid dans l'eau :* 0,25 %. *C'est le chlorhydrate du* 4 *sulfamido-*2, 4 *diamino azobenzène. Ce corps administré à des souris blanches soit per os, soit sous-cutanée, entrainait la guérison d'une infection mortelle déterminée par injection de streptocoques hémolytiques et capsulogènes très virulents. Malgré le traitement certains meurent, d'autres survivent plus longtemps que les témoins et la majorité survit.*

En France, en 1935, Levaditi *et* Vaisman *signalent l'action curative et préventive du* rubiazol *du à* M. Girard. *C'est le* 6' *carboxy sulfamido* 2' 4' *diamino azobenzène.*

En 1936, M. *et* Mme J. Trefouel, Nitti *et* Bovet, *émettent l'hypothèse que dans le prontosil l'action antimicro-*

bienne n'est pas due au groupement azoïque mais au para-amino-phenyl sulfamide. Ces expériences confirment cette hypothèse et les auteurs cherchent à montrer que le groupement actif est celui du sulfamide.

In vitro, *le prontosil n'exerce aucune action sur les streptocoques, par contre, les mêmes conditions étant observées, le* 1162 *F est bactéricide. Si l'on réduit le prontosil on obtient le paramino phenyl sulfamide qui est bactéricide* in vitro. *Si l'on fait agir* in vitro *du sang de malade ou d'animaux traités au prontosil sur des streptocoques ils seront détruits.*

C'est le sulfamide que l'on dose chez les sujets qui ont absorbé du rubiazol.

M. *et* Mme J. Trefouel, Nitti *et* Bovet *distinguent donc deux séries de corps. Les uns actifs* in vitro *et* in *vivo comme le* 1162 *F et les autres inactifs* in vitro *mais actifs* in vivo *comme le prontosil. Mais si l'on provoque artificiellement sa rupture, comme il est fait dans l'organisme, il exerce une action des plus nettes* in vitro.

Ce corps, le 1162 *F possède un noyau benzène avec de part et d'autre un groupement aminé et un groupement sulfamidé :*

$$SO^2NH^2 — C^6H^4 — NH^2$$

A partir de ce produit, on a réalisé des produits voisins par des substitutions sur l'un ou l'autre groupe.

a) *C'est ainsi que par substitution sur l'amine aromatique l'on a pu obtenir un dérivé benzylé comme la* Septazine 46 *R.P. qui est insoluble dans l'eau ; un corps formaldehyde bisulfite ou* Pulmorex 38 *R.P. très soluble dans l'eau* $> 30\,\%$.

b) *Par substitution sur le groupe sulfamide on a obtenu, en* 1937, *un disulfamide l'uliron ou* 4 *phenyl diméthyl sulfamide ; un dérivé pyridinique en* 1938 : *le* Dagenan — *le* 693 — ; *un corps acétylé et un corps méthylthiazolé, le* 146 *R.P.*

Ses possibilités sont donc multiples.

OBSERVATION I

Communiquée par le service du Dr Ackermann

M. Ro..., âgé de 61 ans, boueur, entre dans le service le 8 décembre 1940 dans un état grave avec réaction méningée. En effet, on se trouve en présence d'un malade prostré, répondant mal et avec de grandes difficultés aux questions qu'on lui pose. Il est très pâle, les traits tirés. La température est à 40°, le pouls rapide et filant, la respiration est très superficielle. Il n'existe aucune paralysie, mais on trouve une raideur très marquée au niveau de la nuque et des membres inférieurs. Le kernig se met facilement en évidence.

Devant ce tableau, une ponction lombaire est pratiquée aussitôt. Elle permet de retirer un liquide très louche, grumeleux et de teinte gris jaunâtre. Le même soir on donne au malade 6 gr. de Dagenan par voie buccale.

Le lendemain matin le malade est quasi immobile, couché en chien de fusil, la tête rejetée en arrière. Il répond de plus en plus péniblement aux questions qui lui sont posées. Néanmoins, on arrive à apprendre que depuis le 4 décembre, c'est-à-dire quatre jours auparavant, alors qu'il était à son travail, sans aucun prodrome, il avait été pris de frissons peu intenses et répétés. Jusqu'à cette date son état de santé avait été satisfaisant, il ne s'était plaint de rien. Mais à partir de ce moment, il se plaindra d'une certaine lassitude et de vagues douleurs dans la région lombaire qui vont aller en s'accentuant. Peu à peu, des contractures vont apparaître, ainsi qu'une céphalée violente. Il interrompt son travail et s'alite.

Actuellement, le malade se plaint de céphalées violentes. Il ne vomit pas. Le pouls est rapide, le cœur sourd. la respiration superficielle. La température élevée à 39°5, les urines sont rares, foncées, albumineuses. La constipation est opiniâtre.

L'examen physique met en évidence une hyperesthésie cutanée diffuse et très accentuée. Une raideur très marquée de la nuque, des contractures étendues. Le signe de Brudzinski est facile à mettre en évidence. Le malade est fortement gêné par la lumière. Il ne cesse de se plaindre. La raie méningée vaso-motrice apparaît facilement lorsque l'on frotte la peau. Il n'existe pas de paralysie constituée des nerfs crâniens, cependant on note un léger ptosis. Les pupilles réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation. Le malade peut boire sans aucune gêne. On recherche les réflexes tendineux, le rotulien, l'achilléen. Ils sont exagérés. Les réflexes cutanés sont normaux. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. L'examen général demeure négatif. Au niveau de l'oreille on ne décèle rien, aucune réaction mastoïdienne, aucun signe labyrinthique. Pas d'écoulement de pus par l'oreille. Par contre, au niveau de la lèvre supérieure, on remarque des lésions cutanées. Toute la lèvre supérieure ainsi que l'espace sous narinaire est épaissi, tendu. La coloration est très pâle et à la périphérie on ne décèle pas de bourrelets. La surface est parsemée d'érosions avec des croûtes brunâtres, particulièrement abondantes au niveau de l'orifice narinaire et à l'intérieur du vestibule nasal. Nulle part on ne trouve de traces de vésicules.

La constipation est toujours tenace. Les mictions seront de moins en moins nombreuses ; de la rétention s'installe qui nécessitera le sondage du malade.

L'examen du liquide céphalorachidien, retiré la veille, avait montré un liquide louche, fortement hypertendu au manomètre de Claude, la pression était de 60, 1.500 éléments par millimètres cubes dont la majorité se trouve formée de polynucléaires altérés.

A l'examen direct on décèle la présence de courtes chaînettes de cocci. La présence de streptocoques sera confirmée par la culture.

L'albuminorachie est à 0,50.

Glycorachie, nulle.

Chlorures, 6 gr. 72.

Dès la réponse du laboratoire, on institue un traitement par le 1162 F.

Le 7 décembre, à la suite de la ponction lombaire, on avait fait prendre au malade 6 gr. de Dagenan dans le courant de la journée.

Le 8 décembre, la température est aux environs de 39°7. Les contractures sont toujours étendues. Le malade est toujours plongé dans la torpeur.

On fait prendre 6 gr. de 1162 F par voie buccale. Le 9 décembre, on note une chute de température à 38°5, ainsi qu'une légère amélioration qui permettra d'interroger un peu le malade.

On maintient la dose de 6 gr. de 1162 F.

Le 10 décembre, la température remonte aux environs de 40°, la torpeur s'est accentuée. On pratique une ponction lombaire qui montre un liquide louche, jaunâtre, épais, grumeleux. On retire 20 cc. de ce liquide et on injecte la même dose d'une solution de 1162 F à 0,85 %.

Le 11 décembre, la température oscille toujours aux environs de 40°. Le pouls est inégal, irrégulier, instable. L'état général du malade est de plus en plus grave, les contractures se sont exagérées. La prostation est très accentuée. On pratique une nouvelle ponction lombaire, suivie d'une injection de 20 cc. de 1162 F. Et l'on fait prendre 8 gr. de 1162 F par voie buccale.

Le sujet meurt dans la nuit du 11 au 12.

Procès-verbal d'autopsie dû à l'obligeance de M. le Professeur Géry.

On se trouve en présence d'un vieillard de bonne taille, normalement constitué. L'embonpoint est moyen, le faciès est un peu spécial, eunuchoïde avec la lèvre supérieure presque complètement glabre. La barbe est clair-semée.

La lèvre supérieure présente de la tuméfaction avec de multiples petites exulcérations mais pas d'œdème ni d'escarre.

Aux deux jambes, on note de l'eczéma variqueux. Sur l'abdomen, le pannicule adipeux est assez épais.

Hauteur du diaphragme { à droite 5e côte. / à gauche bord. inf. 5e côte.

Plèvre droite : symphyse fibreuse mince totale, relativement facile à détacher.

Plèvre gauche : adhérences minces et anciennes à la base et au médiastin.

Le myocarde est un peu mou.

Les coronaires sont perméables, souples avec quelques petites taches atheromateuses.

Poids du cœur, 350 gr., il est légèrement augmenté de volume, légèrement élargi à la base. Le ventricule gauche est légèrement dilaté.

Dimension des orifices :

Mitrale..... 11 cm. } s.p.
Tricuspide..... 13,5 }

L'oreillette est un peu dilatée. La fosse ovale est oblitérée.

Léger athérome pustuleux sur l'aorte intra péricardique, souple assez élastique ; les courbures sont exagérées.

Larynx, sp.

Trachée et bronches : congestion et léger piqueté hémorragique dans la région de l'éperon.

Poumon droit : 655 gr.

Poumon gauche : 560 gr.

Violente congestion œdémateuse de haut en bas, s'exagérant encore dans l'angle postéro-inferieur.

Dans l'angle postero-inférieur gauche, bronchite et bronchiolite muco-purulente et purulente qu'on ne trouve pas ailleurs.

Rate : 180 gr., très molle, pulpeuse, coloration rouge vineuse assez foncée, pulpe blanche très visible ; boue splénique très abondante.

Surrénales : couche des lipoïdes bien colorée, régulière, un peu de congestion des parties profondes.

Rein droit : 165 gr., mou, un peu pâle, dessin, décapsulation sp.

Rein gauche : 165 gr.

Foie : 1460 gr., très mou, pâle dans l'ensemble, avec forte exagération du dessin lobulaire.

Pancréas, estomac, duodenum, sp.

Thyroïde volumineuse, pas d'adenome.

Testicules sclérosés, très petits, gros comme une fève chacun, le droit surtout est manifestement scléreux.

La prostate est minuscule.

La vessie large, distendue, sans relief anormal de la muqueuse qui n'est pas enflammée.

Crâne : sinus veineux, sp.

Encéphale : gros exsudat verdâtre recouvrant en grande partie les deux hémisphères ; plus à gauche qu'à droite. On en trouve en de nombreux endroits de la base.

Le ventricule est légèrement dilaté avec un liquide abondant, louche, mais non purulent.

L'épendyme des plexus est parfaitement lisse et normal.

L'encéphale est congestionné et œdémateux, mais on ne trouve pas d'abcès.

On se trouve donc en présence d'un sujet présentant une méningite aiguë purulente avec congestion œdémateuse des deux poumons.

En résumé, homme de 61 ans, atteint de méningite à streptocoques à point de départ indéterminé, traité par le 1162 F par voie buccale et dès le troisième jour de son entrée à l'hôpital par des injections intra-rachidiennes. Après une chute de température tous les phénomènes reprendront et le malade meurt au quatrième jour de traitement. A l'autopsie, on constate une méningite aiguê purulente, mais cependant le liquide retiré des ventricules est trouble et non purulent.

Le malade a reçu un total de 28 gr. de 1162 F et de 6 gr. de Dagenan.

OBSERVATION II

Communiquée par le service du Dr Durif

Depuis plusieurs jours, Mme R... était fatiguée, quand brusquement elle éprouva une douleur violente au niveau de l'oreille gauche. Sa fatigue s'accentua, s'accompagna de température, elle vomissait. Cinq jours plus tard, le tympan s'ouvre spontanément. Elle va consulter le spécialiste à son cabinet qui constate une otite moyenne gauche ouverte, avec réaction mastoïdienne. L'apophyse est très sensible à la pression du doigt surtout à la base et à la pointe. Mais il ne décèle aucun signe méningé ni vestibulaire.

Le 21 janvier, la malade entre à l'hôpital. Son état général est très touché, la température est au voisinage de 40° et le pouls bat à 124. Toute la région mastoïdienne est douloureuse, ainsi que la moitié correspondante du crâne. La malade est très abattue, réagissant peu à ce qui se passe autour d'elle. A l'examen, on met en évidence de la raideur de la nuque et un signe de Kernig. L'hyperesthésie n'est pas très accentuée. Le dermographisme est facile à faire apparaître. On ne note pas de paralysie des nerfs crâniens, cependant les pupilles sont paresseuses et réagissent lentement à la lumière. A droite, on met en évidence la présence d'un nystagmus horizontal très net, battant vers la droite, mais rien à gauche. La déglutition est normale.

Devant un tableau semblable, on pratique une ponction lombaire. On retire 4 cc. d'un liquide très trouble, gris jaunâtre qui s'écoule lentement. A l'examen, on découvrira une réaction à polynucléaires ; il n'y a aucun germe à l'examen direct ; mais la culture mettra en évidence

des streptocoques ; l'albumine est à 1 gr. 50 pour mille.

On se trouve donc en présence d'une malade ayant fait une otite moyenne gauche, perforée spontanément, et compliquée d'une atteinte mastoïdienne, labyrinthique et méningée.

L'état est très sérieux, il est nécessaire d'intervenir de toute urgence. Dans l'après-midi, on fait une injection intraveineuse de 20 cc. de Rubiazol et à 6 heures du soir, on opère la malad.e

On pratique une ouverture très large de la mastoïde et du labyrinthe. Après l'opération, on fait une nouvelle injection de 5 cc. intra-musculaire de Rubiazol ; en même temps, on soutient l'état général par du sérum glucosé et de l'huile camphrée.

Le 22 janvier, au matin, la température est toujours très élevée, 40°6, et le pouls est à 110. L'état est toujours très sérieux. On associe au traitement par le Rubiazol des injections de sérum antistreptococcique de Vincent, 20 cm. intra-rachidien. Dans le courant de la journée, on a injecté trois ampoules de 5 cm. de Rubiazol intra-musculaire ; le soir la température n'est plus qu'à 40°1 ; la nuit sera agitée et ce n'est que vers le matin que la malade pourra se reposer un peu.

Le 23 janvier, température : 39°2, pouls 110.

La raideur de la nuque semble un peu moins marquée que la veille, mais le Kernig est toujours très net.

On recherche les réflexes rotuliens, achilléens et olécraniens, ils existent et ne semblent pas exagérés. Le reflexe cutané plantaire montre que le gros orteil réagit en extension, alors que les autres sont en flexion.

Les pupilles sont toujours paresseuses et réagissent par de la dilatation à la lumière et à l'accommodation. Le nystagmus est toujours très net.

Le liquide de ponction lombaire est plus clair que précédemment. On injecte 20 cc. de sérum de Vincent intrarachidien et 50 cc. sous cutanée en deux fois ; aux 10 cm. de Rubiazol intramusculaire, on associe 5 gr. par voie buccale.

24 Janvier. La nuit fut assez calme ; la température n'est plus qu'à 38°6 et le pouls bat à 100. L'état général semble meilleur. Le nystagmus horizontal rotatoire bat-

tant vers la droite existe toujours ; il apparaît dans la position oblique du regard et dans le regard direct. Le liquide de ponction est beaucoup plus clair que la veille. On continue le même traitement, toutefois on ne pratique pas d'injection de sérum glucosé.

Le 25, température 38°4, pouls à 100.

La nuit a été mauvaise ; la malade étant très agitée, le nystagmus horizontal battant à droite existe toujours dans le regard direct, mais il n'apparaît plus dans le regard oblique gauche.

On refait le pansement, qui montre des tissus atones blanchâtres ; la suppuration est très faible. L'examen de l'audition montre que l'oreille ne perçoit aucun diapason. Le liquide de ponction est toujours légèrement louche, la tension au manomètre de Claude est de 14.

Cytologie 150 éléments–mm.

Liquide moins purulent, mais toujours réactions à polys.

Pas de germes à l'examen direct.

Culture négative.

Albumine 0,60 pour mille.

Chlorures 7 gr. 19 pour mille.

On administre la même dose de sérum de Vincent que les jours précédents et l'on fait trois injections de Rubiazol intramusculaire.

Le 26 janvier :

La malade apparaît nettement améliorée. Son visage est calme. Elle a dormi durant la nuit et sa température n'est plus qu'à 38°3. Les raideurs commencent à disparaître, la nuque peut faire de petits mouvements. Le Kernig est plus difficile à mettre en évidence ; les pupilles réagissent mieux à la lumière ; le nystagmus est moins important ; il existe toujours en position horizontale, mais est beaucoup moins vif en position oblique droite. Rien dans le regard oblique gauche.

Le liquide céphalo-rachidien est beaucoup plus clair et un peu coloré par le Rubiazol ; la tension est à 12 en position couchée.

On n'injecte plus que 10 cm. de sérum de Vincent. La malade reçoit encore trois injections intramusculaires

de Rubiazol. A ce moment, apparaît un début de réaction serique. On injecte du Pressyl et du chlorure de calcium.

Le 27 janvier. Au cours de la nuit, violente réaction serique. Actuellement, il ne subsiste que quelques rares plaques. La température est encore à 38°4.

La perte de l'audition est complète.

Les secousses du nystagmus sont beaucoup moins vives.

La tension du liquide céphalo rachidien en position couchée n'est plus que de 8.

Cytologie : 106 éléments–mm.

Polys et mononucléaires en quantité égale.

Pas de germes.

Albumine : 0,40 pour mille.

Sucre : 0,59 pour mille.

Chlorures : 7 gr. 21.

On n'injecte plus que 5 cc. de Rubiazol et l'on fait prendre 3 gr. par voie buccale.

Le 28 janvier :

Température 37°9. Pouls 96.

Les raideurs ont presque disparu. La nuque se fléchit plus facilement.

Le nystagmus horizontal est moins marqué en position oblique droite ; il n'y a plus de secousse en position directe.

On ne fait plus qu'une injection intramusculaire de sérum de Vincent et l'on ne donne plus que 3 gr. de Rubiazol per os.

Le 29 : température 37°4.

On est obligé de sonder la malade.

L'état général continue de s'améliorer.

On pratique le pansement de la mastoïde avec du Rubiazol.

Le 30 : température 37°8.

On fait une injection de 20 cc. de sérum de Vincent et l'on donne 4 gr. de Rubiazol per os.

Le 31 : la température est à 37°2. On maintient le même traitement.

L'état général continue de s'améliorer ; la température oscille aux environs de 37° ; les raideurs disparaissent.

La malade n'éprouve plus de vertiges ; elle ne voit plus les objets tourner quand elle se remue ; le nystagmus a considérablement diminué.

On supprime les injections de sérum de Vincent et l'on va continuer le traitement au Rubiazol en diminuant progressivement les doses.

Au début de mars, la malade accuse une céphalée occipitale ainsi que des douleurs au niveau de la nuque Peu à peu se constitue une parésie faciale gauche. La paupière gauche éprouve de la difficulté à se fermer ; lorsqu'on fait fermer fortement les yeux on continue de voir les cils à gauche. Quand on fait siffler la malade, on constate une asymétrie très nette de l'orifice buccal. Cette paralysie s'accentue peu à peu ; on pratique un curetage de la cavité opératoire qui enferme des bourgeons surtout au niveau de l'antre. Dans les jours qui suivent, les signes disparaissent. La température redevient normale et l'amélioration semble se poursuivre.

Le 27 avril : la température monte à 38°.

Le 28° : la température atteint 39°, et le pouls est à 120. La malade vomit, se plaint de céphalées. La nuque est raide et l'on peut de nouveau mettre le Kernig en évidence. A la ponction lombaire, on ramène un liquide louche dont la tension est à 28 en position couchée.

On injecte 20 cc. de sérum anti-strepto intrarachidien et 40 cc. sous cutanée. On reprend le traitement par le Rubiazol 3 gr. per os.

L'examen de laboratoire décèle :

1.500 polys au m^3.

Pas de germes à l'examen direct, la culture est négative.

Albumine : 2,5 pour mille.

Sucre : néant.

Chlorures : 6,57 pour 1000.

Le 29, la température est redescendue à 37°6 et le pouls bat à 88.

On fait prendre 6 gr. de Rubiazol.

Le 30, la température est normale et l'on constate la disparition de tous les signes.

L'amélioration sera cette fois définitive.

On maintient l'administration du Rubiazol jusqu'au 20 mai en diminuant progressivement les doses.

En résumé, nous nous trouvions devant un cas extrêmement grave : otite presque d'emblée compliquée de mastoïdite et de méningite. Le cas semblait désespéré. Mais à la suite de l'intervention chirurgicale et du traitement mixte par le sérum de Vincent et le Rubiazol, on voit la guérison se produire, l'amélioration est continue, simplement interrompue au moment où la malade fera une complication au niveau de l'antre avec paralysie faciale. Mais le curetage du foyer opératoire fera rapidement regresser tous les signes.

Cependant un mois plus tard, les signes de la série meningée apparaîtront de nouveau à la suite de l'interruption du traitement sulfamide. Mais la reprise du Rubiazol les fera disparaître rapidement en quelques jours.

***

Sous l'effet du traitement, on vit rapidement la température descendre. En 48 heures, on notait une différence d'un degré. Chaque jour, cette chute s'accentue, si bien qu'au bout d'une dizaine de jours la température avait atteint 37°2. Les raideurs diminuent également, la malade réagit mieux et retrouve sa lucidité, le liquide céphalo rachidien permet de suivre cette amélioration. Dès le deuxième examen de laboratoire pratiqué au troisième jour de la maladie, on ne trouve plus de germes à l'examen direct et cinq jours plus tard les cultures seront négatives. En quelques jours, le liquide qui était fortement purulent et d'une teinte louche deviendra plus clair. Le nombre des cellules diminue ; cependant, il en subsistera assez longtemps une quantité assez importante.

Au début, l'on avait une forte réaction à polynucléaires, mais dès le 27 janvier, le nombre des mononucléaires égalera celui des polys.

L'albumine diminue également, alors que le 22 janvier on trouvait un chiffre de 1,50, cinq jours plus tard, on ne trouve plus que 0,40. Le sucre après avoir disparu

reviendra également dans le même temps à un chiffre normal.

Ce fut une thérapeutique mixte qui fut mise en vigueur : Rubiazol et sérum antistreptocoque de Vincent, malgré l'efficacité très relative de ce dernier dans ces méningites. Cependant, il pouvait avoir une action adjuvante dont on devait faire bénéficier la malade. La dose totale de Rubiazol qui fut administrée s'élève à 127 gr. par voie buccale qu'elle supportera absolument sans autre incident qu'une coloration du liquide céphalo-rachidien.

Les premiers jours de la maladie, le Rubiazol fut administré sous forme d'injections intra-veineuses et intra-musculaires permettant ainsi d'atteindre plus rapidement que par voie buccale une concentration sanguine appréciable. Au quatrième jour de la maladie, on supprime une injection intramusculaire et l'on fait prendre 3 grs de Rubiazol par voie buccale.

Le septième jour du traitement, les cultures étant négatives et le liquide étant plus clair, on ne fait plus prendre à la malade que 3 grs de Rubiazol par voie buccale. A la suite d'une légère hausse de température, le 31 janvier, on porte la dose totale à 4 grs. Puis suivant la courbe de température, on diminue progressivement pour cesser vers le milieu du mois de mars. Cependant, fin avril, la malade fera de nouveau une rechute qui cèdera rapidement à la suite de l'emploi de la thérapeutique sulfamidée. Ces rechutes sont fréquentes dans les méningites à strepto. Elles sont signalées par de nombreux auteurs. C. Hubert a noté une rechute discrète chez presque tous ses malades avec reprise de la température, syndrome méningé, modification liquide céphalo rachidien et surtout augmentation des cellules qu'il renferme. Mais ces rechutes sont partout signalées comme bénignes. Pour certains auteurs, elles seraient dues à une insuffisance du traitement. Dans tous les cas, elles cèdent rapidement ainsi que nous l'avons vu chez notre malade avec la reprise du traitement sulfamidé.

LES MÉNINGITES A STREPTOCOQUES
RESULTATS COMPARÉS
AVANT ET APRÈS L'INTRODUCTION
DES SULFAMIDES DANS LEUR TRAITEMENT

Il y a peu d'années, un cas semblable à celui de Madame R... aurait été jugé désespéré. Une otite avec mastoïdite, labyrintite et méningite ne pouvait laisser aucun espoir. Les statistiques étaient formelles. La mortalité oscillait entre 95 et 100 %.

En 1928, C. Hubert ne signale qu'un cas de guérison parmi les cent cas de méningites streptococciques qu'il a pu voir en 30 ans.

En 1934, W. Watson signale un cas de guérison.

En 1935, Kurdler signale également un cas.

Gray va retouver dans les statistiques du Cook Country Hospital de Chicago soixante-cinq autres guérisons. Il établit ainsi à 97 % le taux de la mortalité dans les méningites à streptocoques depuis 1900.

J.-G. Dwyer, la même année, dans une statistique de quatre cent quatre-vingt-deux cas ne relève que huit guérisons, la mortalité atteignit par conséquent 97 %.

Depuis 1900, jusqu'en 1936, Devernoix n'a pu trouver que quatre-vingt-cinq cas de guérisons de méningites à streptocoques et il estime ce chiffre encore trop élevé, car sur les soixante-six cas rapportés par Gray, quarante-deux fois seulement il a pu établir avec certitude qu'il s'agissait de méningites à streptocoques.

En 1937, E. Dyer Anderson, signale six nouvelles guérisons observées depuis 1935, mais trois avaient été traitées par les sulfamides.

Traschsler également, sur une statistique de vingt-huit malades, note une guérison.

Et sur neuf malades Jory observe une guérison.

Parmi les deux cent soixante-quatorze cas signalés par De Neal J.-B. et Appelbaum E. en 1938, et s'étalant de 1910 à 1936, on trouve neuf guérisons.

Ces chiffres concordent avec ceux qui nous sont donnés par Hopkins, Hospital et Frœschsler.

Jusqu'à ces dernières années, on pouvait considérer comme à peu près fatale la présence de streptocoques à l'intérieur du liquide céphalorachidien. Il n'existait pas de thérapeutique utile qui pût être employée. On se contentait de soutenir l'état général, le cœur. Quant à l'infection, on ne pouvait employer contre elle que les maigres moyens dont on disposait alors : Urotropine, argent colloïdal. Mais il était impossible d'atteindre le microbe à l'intérieur des replis méningés. Un grand progrès parut avoir été réalisé par la découverte des vaccins et sérums. On pensait ainsi pouvoir agir directement sur le microbe. Mais le sérum antistrepto est difficile à obtenir. C'est un sérum antitoxique et l'animal supporte difficilement les doses fortes qu'on doit lui injecter. D'autre part, les races de streptocoques sont nombreuses et il sera donc difficile d'obtenir le sérum correspondant à l'espèce en cause.

On préconisa le sérum polyvalent de Besredka, mais ce fut le sérum de H. Vincent qui fut le premier à apporter une amélioration sensible au pronostic de la maladie. Ce sérum était préparé à l'aide de races spéciales de microbes cultivés dans des milieux qui permettaient d'entretenir leur forte vitalité. Le 21 octobre 1935, Vincent signale à l'Académie de Médecine deux cent cinquante-deux guérisons sur trois cent dix-cas de septicémies et de méningites streptococciques traitées par son sérum.

A l'hôpital des enfants malades de Toronto, Silwers, Horne et Brown avaient tenté, depuis 1935, de traiter les cas de méningites streptococciques par le drainage du liquide céphalo-rachidien avec injections de sérum glucosé et d'antitoxine scarlatineuse. Sur quatre-vingt-douze cas, les auteurs n'obtinrent qu'une seule guérison. Il fallut la mise en jeu des sulfamides pour que sur neuf cas ils réduisent la mortalité à quatre cas.

Et partout depuis 1936, nous verrons les statistiques se transformer. Les cas de guérisons se multiplient. J. Neal, dont les travaux sur les méningites portent sur des séries importantes, signale que depuis l'emploi des sulfamides la mortalité est passée de 95 % à 20 %.

Devernoix, dans sa thèse, ne manque pas de signaler les perspectives qu'apportent les sulfamides « puisque seulement de 1936 à 1937, on trouve cinquante-six cas de guérisons, soit vingt-huit par an, alors que de 1900 à 1936, il n'en avait été publié que soixante-douze, soit deux par an. »

En effet, dès février 1936, Caussé, Loiseau, Gisselbrech publient le cas d'une méningite purulente otogène à streptocoques hémolytiques. Ce cas avait été traité au deuxième jour par le Rubaziol par voie buccale ; vingt-quatre heures après, la température était normale et quarante-huit heures plus tard, le liquide céphalo-rachidien était redevenu clair.

En septembre, Rouget-Vaidie présentent deux cas de méningites à germes associés, traités également par le Rubiazol.

La même année, Lallemant et Pollet publiaient deux cas de méningites traitées à la fois par le Rubiazol et le sérum de Vincent.

En 1939, le professeur Canuyt publiait quatre cas de guérisons de méningites aiguës d'origine otogène traitées par le 1162 F.

Observation I. — Enfant de 9 ans, atteint de mastoïdite gauche aiguë, avec méningite puriforme septique à streptocoques. L'intervention chirurgicale est pratiquée précocement et permet de constater des lésions diffuses de tout le bloc mastoïdien, de la pachyméningite. On institue un traitement par le sulfamide à raison de 4 gr.-24 heures. Dès le troisième jour la culture est stérile.

Observation II. — Garçon de 7 ans, admis à la clinique pour méningite avec otite. Traitement chirurgical, traitement sulfamidé. Ce n'est qu'au sixième jour après une phase d'aggravation que la P. L. et l'examen clinique permettront de constater une amélioration. Le total de septoplix administré fut de 49 gr. et 80 cm. de solution à 0,85 %.

Observation III. — Femme de 30 ans, ayant une otorrhée gauche réchauffée, avec méningite puriforme. Le traitement chirurgical et traitement sulfamidé fut suivi d'une guérison rapide. L'amélioration fut surtout remarquable après la première injection rachidienne. Le total de sulfamide administré fut de 65 gr. en vingt jours.

Observation IV. — Homme de 54 ans, ayant une otite moyenne droite subaiguë avec labyrintite et méningite. Les lésions purulentes étaient très étendues avec abcès extradural pachyméningite et thrombo phlébite oblitérante, intervention chirurgicale et l'on donne huit comprimés de septoplix par 24 heures. Les jours suivants l'état s'aggrave et le quatrième jour, amélioration. La malade reçoit 92 gr. de sulfamide par voie buccale et 90 cm^3 de solution à 0,85 % par voie intra rachidienne.

Les cas de guérisons se multiplient. Les auteurs étrangers publient également un grand nombre d'observations, et partout même succès que ce soient des méningites postotitiques ou survenant à la suite de tout autre foyer infectieux ainsi que nous le voyons dans l'observation publiée par L. Massion et Verniory de Bruxelles. Il s'agit d'une femme qui n'étant plus réglée depuis six semaines, présentait des hémorragies utérines. On lui fait un curetage. Le lendemain la malade présente tous les signes de méningite avec une très forte température. On décèle des streptocoques à l'examen du liquide céphalo rachidien. Le cas est jugé très grave par les médecins qui voient la malade. Une thérapeutique intensive par le Rubiazol est instituée qui est suivie rapidement d'une chute de température, d'une régression de tous les signes de la série méningée et d'une modification complète du liquide céphalo rachidien ; il se clarifie et les streptocoques disparaissent en même temps que les polys sont remplacés par des lymphocytes.

Après la rémission méningée, un foyer de salpingite évolue. Puis la défervescence se produit et tout rentre dans l'ordre.

Grâce au corps de la série sulfamidée, les méningites à streptocoques se présentent sous un nouvel aspect. Se basant sur des faits cliniques et expérimentaux, médecins, chirurgiens et chimistes apportent chaque jour le résultat de leurs expériences et de leurs recherches permettant ainsi peu à peu à une nouvelle thérapeutique de se constituer.

RÉFLEXIONS SUR LE MODE D'ACTION DES SULFAMIDES A PROPOS DE L'OBSERVATION I

On pourrait considérer le cas de M. Ro... comme un échec à mettre au compte de la thérapeutique sulfamidée. Puisque nous trouvant devant un homme atteint de méningite streptococcique, on fut incapable d'arrêter l'issue fatale et l'on n'apporta d'autre amélioration qu'une chute de température constatée après le deuxième jour de traitement. Cependant, il est un certain nombre de facteurs dont il nous faut tenir compte, le domaine des sulfamides enfermant encore trop d'hypothèses pour que l'on puisse négliger l'un ou l'autre.

C'était un homme d'apparence robuste, mais âgé de 61 ans. Il était par conséquent en état de moindre résistance vis à vis d'un microbe par lui-même très virulent, alors que chez un adulte jeune les forces défensives de l'organisme pourront toutes être mobilisées pour lutter contre le microbe envahissant. Ici les organes de défense naturelle se trouvaient dans un état de moindre activité et ne pourront pas être mis en œuvre, laissant ainsi le sulfamide agir par lui-même. L'autopsie révélait, en effet, une atteinte infectieuse généralisée de tout l'organisme. Les observations trouvées dans la littérature s'appliquent généralement à des enfants ou des adultes jeunes.

Tous les auteurs sont d'accord pour mettre en évidence l'importance qu'il y a d'entreprendre un traitement précoce et intensif. Or, ici nous devons reconnaître l'insuffisance de cette thérapeutique, Elle ne fut entreprise que tardivement ; il y avait déjà plusieurs jours que ce

malade était souffrant et il présentait un syndrome méningé bien constitué quand il fut amené à l'hôpital. On perdit ainsi cinq jours, temps pendant lequel le microbe put exalter sa virulence et accomplir des destructions très importantes au niveau des méninges.

Or, on a pu mettre en évidence, d'autre part, que des méninges, fortement lésées perdent de leur perméabilité et laissent mal filtrer le 1162 F. R. Martin a montré que lorsque les méninges sont saines, la concentration est voisine de celle que l'on trouve dans le sang.

Chez deux enfants atteints de méningite post otitique streptococcique, il a trouvé à la période de convalescence, alors que depuis longtemps les sujets n'avaient pas reçu de sulfamide intra rachidien, une concentration à peine inférieure à celle du sang. Chez deux malades non atteints de méningite, il a trouvé chez l'un une concentration de 5 mg. dans liquide C.R. et 6 mmg. dans le sang.

Chez l'autre, une première fois 2 mg. dans L.C.R., 3 mg. dans le sang ; une deuxième fois, 2,5 mg. dans L.C.R., 2,9 mg. dans le sang.

Par contre, il cite le cas d'un sujet atteint de méningite à pneumocoque qui absorbant 8 gr. de 1162 F, n'avait une concentration dans le liquide céphalo rachidien que de 1 mg. 3. Or, on sait l'importance qu'il y a d'obtenir une concentration élevée. R. Martin exige une concentration de 4 mg. %. Avec une bonne perméabilité cellulaire, la guérison est obtenue en quelques jours. Tel le cas cité par Ombredanne et Thiroloix, où dès le troisième jour on a trouvé dans le liquide céphalo rachidien une concentration de 7 mg. ; rapidement le sujet fut guéri. Par contre, la guérison fut très longue et entrecoupée de rechutes à la moindre cessation de sulfamides chez un sujet que cite R. Martin où le troisième jour on n'obtenait qu'une concentration de 3 mg. 5. Dans de telles conditions, le traitement d'attaque pratiqué chez M. R... devait être insuffisant pour permettre à la concentration d'atteindre le taux nécessaire, car à l'autopsie, on constatait des méninges fortement atteintes, donc de perméabilité insuffisante. On n'entreprit les injections de 1162 F intra rachidien que le septième jour après le début de la maladie.

Tout le monde est d'accord dans les méningites post otitiques sur l'importance qu'il y a à entreprendre le traitement local qui doit être chirurgical. Ici on hésita sur la porte d'entrée du microbe. Il semble que les lésions sous narinaires que présentait ce sujet puissent être mises en cause. On les laissa évoluer sans traitement local si ce n'est traitement benin, ainsi le microbe conservait toute possibilité de se multiplier et de pénétrer dans l'organisme.

L'autopsie permit de découvrir une quantité importante de pus qui recouvrait l'encéphale, témoignant ainsi d'une activité importante du streptocoque.

Or, d'après Lockwood, pour maintenir leur vitalité, les bactéries utilisent les produits qui proviennent du métabolisme des protéines qui se trouvent dans le sang et les humeurs. Les sulfamides empêcheraient cette action de se produire, mais seraient donc insuffisants dans les grandes suppurations ; les germes garderaient ainsi toute leur vitalité ainsi que nous pouvons le voir dans ce cas.

L'ACTION DES SULFAMIDES DANS LES MÉNINGITES SUIVANT LA NATURE DU GERME

Il nous a semblé intéressant de grouper dans un même chapitre les résultats obtenus dans la localisation méningée par les différents microbes. Ainsi pourra se dégager un aperçu plus général sur les méningites et leur possibilité thérapeutique.

Dans une statistique de Neal, on voit que sur six cent quatre-vingt-trois cas de méningite, on trouve quarante-neuf fois le streptocoque, cinq cent quarante-une fois le méningocoque, soixante-une fois le pneumocoque et bacille de Pfeiffer quatre-vingt-deux fois.

Meningites a meningocoques

La mortalité varie suivant les épidémies : de 75 à 90 %. La sérothérapie avait amélioré sérieusement le pronostic : de 1933 à 1937 la mortalité oscille entre 40 et 80 % (Abbas-Amer), Debié et Weill Hallé signalent des chiffres identiques.

Dès 1937, on employa les sulfamides dans le traitement des méningites cérébrospinales. Mais c'est surtout l'emploi du 1162 F qui ouvrit de nouvelles possibilités thérapeutiques.

En avril 1937, Schwentker, Gelman, Lang, publièrent onze cas de guérison dues au 1162 F.

Eldahl, Crawford et Fleming, n'eurent à déplorer qu'une mort parmi les dix enfants qu'ils traitèrent par le 1162 F.

H. Stanley Banks présente cent treize observations. Il établit une comparaison entre les résultats obtenus par le sérum seul, par le sérum et le 1162 F et par le 1162 F seul.

Trente-huit cas furent traités par de fortes doses de sérum intraveineux et intrarachidien : la mortalité fut de **16** %.

Cinquante-neuf cas dont dix nourrissons reçurent sérum et sulfamide : 120 cm. de sérum chez l'adulte et 90 chez l'enfant. On ne répétait qu'une fois cette injection à dose plus faible. Le sulfamide était administré à la dose de 10 gr. 5 par jour chez l'adulte et 3 gr. chez les enfants au-dessous de 2 ans. Ces doses étaient maintenues pendant trois jours puis elles étaient diminuées : la mortalité fut de **11,8** %.

Seize cas furent traités par le sulfamide seul : il y eut **quinze** guérisons.

Wachelstein présente une étude semblable portant sur quatre-vingt-dix-neuf cas. La mortalité fut de **12** à **13** %.

La septagine permit également plusieurs succès. Hannach et Hobson ont obtenu sept guérisons sur neuf cas.

De Lavergne et Helliey emploient l'association sérum + 1162 F ou Dagenan. Voici leurs statistiques :

Sérum seul : mortalité 35 %,

Sérum + sulfamide : mortalité 12,5 %.

En rapprochant ces chiffres des autres statistiques, ils ont respectivement une mortalité de 47 % par le sérum seul et de 11,20 % par le sérum + sulfamide. Donc en moyenne :

Sérum seul ..... 99,75 %

Sérum + sulfamide. ..... 11,8 %

Pour Abbas-Amer, la mortalité s'est abaissée à 25 %. Il est intéressant de suivre les travaux de Muraz, Chirle et Gueginer portant sur un grand nombre d'observations faites au Niger français. Ils ont pu dresser un tableau comparatif des résultats obtenus par les différents traitements :

Sérum seul : mortalité 22,44 %.

Une seule injection de sérum intrarachidien + sulfamide : mortalité 8,7 %.

Sulfamide intrarachidien : mortalité, 14,8 % avec une seule injection, presque nulle au cas de deux injections.

Sulfamide per os exclusivement : 10,7 % : ce chiffre porte sur deux cent soixante-onze observations, deux cent quarante-deux guérisons et vingt-neuf décès.

Meningites a pneumocoques

Jusqu'à ces dernières années, elles étaient considérées comme fatales ; la mort survenait dans les deux ou trois jours. Cependant, la présence du pneumocoque est fréquente. En 1887, Netter trouvait vingt-sept fois la présence de ce microbe dans les suppurations méningées et dans 25 % des cas l'origine était post otitique. Les auteurs ne sont pas tous d'accord ; pour certains, les méningites post otitiques ne représenteraient que 12 % des cas. Pour Osler, elles seraient primitives une fois sur huit. Quant aux pneumopathies, elles seraient mises en cause dans 8 % des cas.

Les travaux de Rosenthal sur le 1162 F avaient attiré l'attention des cliniciens mais ce sont surtout les travaux de Whitby qui mirent en évidence un corps expérimentalement très actif contre le pneumocoque : le 693. Il semble protéger la souris contre 10.000 fois la dose lethale du pneumocoque type I.

Plusieurs cas de guérison furent publiés.

Finland Brown et Rauth à Boston, obtiennent avec le para-amino-benzène-sulfamide six guérisons sur dix malades.

Neal obtient seize guérisons sur trente-deux cas.

Dans l'ensemble des cas en tenant compte des échecs qui furent publiés, la mortalité est tombée à 60 %.

Meningites a bacilles de Pfeiffer

La terminaison par la mort était très fréquente et était de règle chez le nourrisson.

Néal, sur dix-huit cas traités par le 1162 F et les azoïques, obtint deux guérisons.

Montestruc, de Palmas et Garcin obtinrent un succès par le 693, alors que trois autres cas traités par le sulfamide avaient été suivis de mort.

Meningites a proteus

Elle est considérée généralement comme fatale. Mouquin, Pléchet et Bouvier ont relaté un cas de guérison par le 693.

Meningites a gonocoques

Une observation aurait été relatée par Maran et Wilkinson de méningite à gonocoques traitée par le 1162 F.

Meningites a staphylocoque

Bloch et Pacella publièrent un cas de guérison ainsi que Duperie.

Nous pouvons donc dresser le tableau récapitulatif suivant :

	% de guérison avant l'emploi des sulfamides	% de guérison par les sulfamides	Coefficient d'amélioration
Méningites à Meningocoques..	70	89	19
Streptocoques..	5	80	75
Pneumocoques.	0	40	40

qui montre que ce sont les méningites à streptocoques qui ont tiré le plus grand bénéfice de cette thérapeutique. La méningite à pneumocoque ne venant qu'en second lieu.

Il faut signaler également l'importance des sulfamides dans la prophylaxie des méningites.

« Toute otite moyenne suppurée qui ne se tarit pas dans les délais habituels, toute mastoïde opérée qui ne cicatrise pas rapidement, toute maladie contagieuse, toute angine grave qui ne tourne pas court avec les thérapeutiques usuelles sont justifiables du sulfamide. Et ainsi seront réduites les complications graves de ces différentes maladies et notamment les méningites suppurées » (Léon Tixier).

Des épidémies de méningites cérébrospinales s'arrêtèrent dès qu'on employa les sulfamides. Des expériences récentes furent faites sur les troupes sénégalaises envoyées en France au printemps 1940. Ces expériences portèrent sur des milliers de sujets. A leur arrivée en France, de nombreux cas de méningites s'étaient déclarés. L'épidémie fut enrayée par l'administration préventive de sulfamides : 3 gr. pendant trois jours avant leur départ. (Médecin-Général Blanchard). L'on put continuer d'envoyer en France d'autres contingents sans qu'aucun nouveau cas ne se soit déclaré.

L'ACTION DES SULFAMIDES SUIVANT LA LOCALISATION POUR UN MEME GERME

Nous venons de voir que pour une même localisation — dans le cas étudié les méninges — ce sont les streptocoques qui sont le plus sensibles à l'action des sulfamides. Voyons maintenant pour un même germe pathogène, sa sensibilité suivant ses localisations.

Streptococcies

Erysipèle. — Il fut le premier en date à bénéficier de l'action des sulfamides. Il servit de point de départ à la nouvelle chimiothérapie, les résultats ayant été extrêmement heureux.

L'évolution est abrégée, les complications et les récidives furent diminuées.

Entre 1928 et 1939 au Cook Country Hospital on traita 1.000 cas d'érysipèle. Cette statistique est intéressante à suivre car elle permet de montrer un brusque changement au cours des années 1937-38, période où l'on commença d'utiliser les sulfamides. Alors qu'auparavant la mortalité était de **17 à 18** %, on va la voir tomber ces dernières années au taux de **3** %.

Même succès en France ; dès mars 1936, Meyer Heine et Huguenin, rapportent cent quarante-deux cas très favorables. Peu de temps après, Bloch, Michel, Conte et Durel relatent également les résultats obtenus par les sulfamides dans cent quatre-vingt cas d'érysipèles à localisations diverses. Sur cent soixante-dix érysipèles de la face, il n'y eut que neuf cas mortels, dont huit

des sujets étaient âgés de plus de 75 ans. Neuf érysipèles des membres guérirent facilement. D'une façon générale, on vit la fièvre descendre très rapidement et la plaque erysipélateuse regresser aussitôt après la chute thermique

Sur ces cent quatre-vingt cas, il n'y eut qu'une récidive.

La même chute de mortalité fut également constatée chez le nourrisson. D'après Mme Franklowa Lodz, elle serait passée de 80 % à 16 %.

Pleurésies. — Elles bénéficièrent largement de la nouvelle thérapeutique dès octobre 1935. Tixier et Eck publièrent trois observations de pleurésies purulentes guéries par la sulfamido-chrysoïdine.

Les succès se confirmèrent rapidement dans de nouvelles publications.

G. Trompeter, dans sa thèse, présente trente-cinq cas ; vingt-cinq fois la pleurotomie fut évitée. Parfois même la guérison fut obtenue sans qu'il ait été nécessaire de ponctionner l'épanchement. Généralement, ce fut un traitement mixte qui fut mis en jeu, ponction de l'épanchement et sulfamide per os. Il signale l'emploi par certains auteurs du sulfamide, en injection intrapleurale.

A l'étranger, on observa les mêmes succès : dans le *New-York State* journal, il est relaté sept cas de pleurésies purulentes à streptocoques hémolytiques où l'on a administré par la bouche et par voie intramusculaire un sulfanilamide à doses variées.

Ces sept sujets ont tous guéri — la durée de la maladie fut variable — six semaines à quatre mois. Dans la majorité des cas la baisse de la température fut progressive et varia entre neuf et quarante-cinq jours.

Endocardites. — « J'estime que si un nouvel agent thérapeutique était découvert, dont on affirmerait qu'il guérit les états septicémiques, le critérium de sa valeur devrait être le résultat qu'il donnera appliqué au traitement de la maladie d'Osler » (*Savy-Therapeutique*, p. 1027).

Jusqu'à présent, les résultats sont des plus discutables. On n'a jamais pu qu'attribuer une action retardatrice aux sulfamides, partout l'issue fut fatale. Cessation de la fièvre, amélioration temporaire de l'état général, tels

sont les seuls résultats signalés dans les différentes observations publiées.

Les streptococcémies. — Elles sont difficilement accessibles aux sulfamides. Gellé et Patois ont publié un échec dans une septicémie post abortum ; de même May et J.-J. Gournay. Cependant on a déjà signalé des succès. Hubert, Floranel et Duperrat, ont relaté une septicémie à streptocoque hémolytique guérie uniquement par le 1162 F. Cette observation concorde avec celles publiées par Fuge Einhauser Bosche, etc.

Infections puerpuerales. — Colebrook et Kenny, entre janvier et août 1936, ont traité soixante-quatre cas d'infection puerpuerale par le prontosil. Il n'y eut que trois morts donc une mortalité de **4,7** %, alors que de 1931 à 1935, la mortalité avait été de **15,6 à 31,6** %.

Dans une deuxième publication, ils rapportent leur expérimentation avec le p. aminobenzène sulfamide, cent cas traités étaient infectés par le streptocoque hémolytique ; trois par le strepto anaerabie, trois par le staphylocoque.

Il n'y eut que huit morts.

Pour Colebroock, la mortalité qui était auparavant de **22,8** % est descendue à **5,5** %.

Toulis et Barr, sur vingt-deux cas à hémoculture, dont onze avec streptocoques hémolytiques, traités par le 1162 F n'ont eu qu'une mortalité de **1,4** % **au lieu de 13,4** %.

En conclusion, si nous comparons les résultats obtenus par les sulfamides *dans les différentes localisations du streptocoque*, nous voyons :

Dans les méningites, la mortalité passer de **95** %-**100** % **à 20** %.

Dans les érysipèles, chez l'adulte de **18** % **à 2** % ; chez le nourrisson de **80 à 16** %.

Dans les infections puerpuerales, de **22,8** % **à 5,5** % ou **13,4** % **à 1,4** %, suivant les auteurs.

Dans les pleurésies, la mortalité a également subi une chute très importante. Quant aux streptococcémies, les résultats sont encore insignifiants.

Le coefficient d'amélioration sera :

Méningite	75
Erysipèle du nouveau-né	64
Erysipèle de l'adulte	16
Infection puerpuerale	17,3

Pneumococcies

Des résultats, très intéressants, ont pu être obtenus par l'emploi du p. amino-benzène sulfamido pyridine.

Pneumonies. — Ewans et Gaisford ont traité deux cents cas de pneumonie, dont cent servant de témoins, furent traités par les moyens habituels. Dans ce dernier groupe, la mortalité fut de **27** %. Ce chiffre concorde avec la mortalité habituelle 25,6-27,8 de l'hôpital où travaillent les auteurs, ainsi qu'avec les statistiques de Joules (1933) 20,6 %. Davies, Graham, Hodgson et Whitby (1935) 19 %.

Parmi les cent malades traités par le Dagenan, il n'y eut que huit cas de mort, donc une mortalité de **8** %.

Flippin, Locwood, Pepper et Schwartz publièrent également un travail portant sur cent cas. Il n'y eut qu'une mortalité de **4** %.

Graham, Warner, Dauphinee et Dickson, dans une série de contrôle de trente cas, non traités par le Dagenan, ont enregistré une mortalité de 23,3 % (la moyenne des trois années précédentes était de 25 à 27 %). Et dans une série de trente cas traités par le Dagenan, le pourcentage fut de **3,3** % et sur cinquante autres cas, la mortalité fut de 6 %.

Le sérum avait déjà permis une chute de 12 %.

Ils ont également comparé la mortalité par rapport à la *bactériémie*, celle-ci est un facteur aggravant qui augmente le taux de la mortalité. « Pour les cas à bactériémie positive non traités, la mortalité fut de **45 à 50** %. Pour les cas traités par le Dagenan, elle fut de **17,6** %, alors qu'elle reste à 57 % pour les cas traités par le sérum ».

Loeffler, R. Hegglin, C. Maïer, à la clinique des maladies internes de Zurich, ont traité trente-quatre cas

de pneumonie lobaire avec le Dagenan. Il n'y eut que trois morts, soit une mortalité de 9 %.

F. Koller, à la clinique médicale de Zurich, publie les chiffres suivants :

	1934-Septembre 38	Cas traités au Dagenan
Nombre de cas.	198	81
Décès.	60	5
Mortalité.	35 %	6,2 %

En résumé, nous voyons que l'introduction du Dagenan a fait tomber le chiffre de la mortalité de **25 % à 6 %**.

Bronchopneumonie. — L'efficacité réelle est moins constante ; souvent il y a apparition de nouveaux foyers.

Loeffler et Maïer à la clinique de Zurich ont pu étudier vingt cas de bronchopneumonie ; il y eut quinze bons résultats, trois résultats incertains, le traitement ayant été interrompu par suite d'intolérance gastrique et deux décès.

Pleurésie purulente. — Les résultats ne sont pas très stables. Il semblerait que l'empyème soit moins fréquent au cours des pneumonies. F. Koller écrit : « Parmi nos quatre-vingt-un cas récents de pneumonie gauche de l'adulte, nous n'avons jamais rencontré cette complication... Nous avons l'impression que l'empyème se forme moins souvent dans les cas traités par le Dagenan que là où d'autres médications ont été employées ». Rappelons que Finland et Browns ont constaté la formation d'un empyème chez 11 % des sujets traités par le sérum spécifique. L'empyème, une fois formé, le Dagenan ne paraît avoir aucune influence. L'intervention chirurgicale n'est pas évitée.

Péritonites à pneumocoques. — Deux cas ont été publiés avec une guérison rapide.

Méningites à pneumocoques. — Ici également, des progrès intéressants furent réalisés. Le chiffre de la mortalité étant tombé à **60 %**.

Il semble donc que le pneumocoque soit particulièrement sensible au 693.

Le coefficient d'amélioration s'établit comme suit :

Méningite	40
Pneumonie + bactériemie	32,4
Pneumonie	19

Nous pouvons donc établir le tableau suivant pour cent malades atteints de :

	Guérison avant les sulfamides	Guérison par les sulfamides	Coefficient d'amélioration
Streptococcie (1162 F)			
Erysipèle (adulte)	82	98	16
Erysipèle (nouv.-né)	20	84	64
Méningite	5	80	75
Infections puerpuerales	77,2	94,5	17,3
Pneumococcies (693)			
Pneumonie	75	94	19
Pneumonie + bactériemie	50	82,5	32,4
Méningite	0	40	40
Méningococcie (1162 F)			
Méningite	70	89	19

CONCLUSIONS

Nous avons cherché à établir d'après les données cliniques que nous avons pu recueillir, les variations de l'efficacité des sulfamides dans les principales affections justiciables de leur emploi. Nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

1° **Dans une affection déterminée.** — La méningite à streptocoques, l'efficacité du sulfamide dépend :

a) du terrain,

b) de l'emploi précoce des sulfamides,

c) de la concentration élevée du médicament à l'intérieur du liquide céphalorachidien ; résultat qui ne peut être obtenu qu'avec des méninges suffisamment intactes pour laisser filtrer le médicament.

2° **Dans une même localisation.** — Les méninges, l'efficacité du sulfamide varie suivant le germe.

Les *streptocoques présentent le maximum de sensibilité. On a actuellement 75 % de guérisons en plus.* Puis, ce sont les pneumocoques avec un chiffre de 40 et finalement les méningocoques dont le coefficient de guérison s'est élevé de 19 %.

3° **Pour un même germe pathogène** l'efficacité varie suivant sa localisation.

a) Dans les affections streptococciques.

C'est la méningite qui a donné les résultats les plus intéressants. Nous avons vu que le coefficient de guérison s'était élevé de 75 %.

Puis, les résultats s'inscrivent dans l'ordre suivant :

Erysipèle du nouveau-né.....	64
Infection perpuerale.	17,3
Erysipèle de l'adulte.	16

b) Dans les pneumococcies on a obtenu les résultats suivants :

Méningites.....	40 %
Pneumonie + bactériémie.	32,4 %
Pneumonie.....	19 %

Ces chiffres nous permettent d'affirmer toute l'importance de l'emploi précoce et intense des sulfamides dans ces différentes infections.

BIBLIOGRAPHIE

Dèbre, Marie, Ombredanne, Thiroloix et Grenet : Traitement des méningites à streptocoques par le paramino sulfamide. *Soc. Médic. des hôpitaux de Paris.* Séance du 24 juin 1938, in *Bulletin*, n° 23, 4 juillet 1938.

Devernoix : Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes par le 1162 F. *Thèse Paris*, 1938.

Durel, Halpern, Dubost, Allinne (Mlle) : Passage dans le sang, dans le liquide céphalo rachidien et dans les urines de l'*a* pyridine. *Presse Médicale*, n° 46, 10/6/39.

Durel : Thérapeutique sulfamidée.

Ewans et Gaisford : Traitement de la pneumonie par l'*a* pyridine. *The Lancet*, n° 5992, 2/7/38.

Favre : *Pezsse Médicale*, n° 40, 18 mai 1938.

J.-J. Gaertner : Contribution à l'étude du traitement des méningites otogènes par les sulfamides. *Thèse*, Faculté de Médecine de Strasbourg, année 1940.

Gley et Girard : Sur le mécanisme del action antistreptococcique de la sulfamido chrysoïdine. *Presse Médicale*, n° 73, 11 septembre 1937.

Graham, Warner, Dauphinee et Dickson : *The Can. Med. Assoc. jal*, vol. 40, n° 4, avril 1939.

Gueniot : Application des sulfamides dans les affections puerpuerales. *Presse Médicale.*

Halpein et Mayer : Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococciques. *Presse Médicale*, n° 40, 10 mai 37, p. 747.

Harvier et Perrault : Etat présent de la chimiothérapie antibacterienne. *Paris Médical*, n° 50, 11 décembre 1937.

Hoyne, Wolf et Prin : Proportion de mort dans le traitement de 998 malades atteints d'érysipèle. *The journal of the american medical association*, n° 26, décembre 1939.

Hubert, Floranel et Duperrat : Septicémie à streptocoque traitée par le sulfamide. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 15 octobre 1937.

Hubert : Traitement des méningites postotitiques. *Presse Médicale*, 14 mai 1938.

Koller : Traitement de la pneumonie par le Dagenan. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 2, 15 février 1940.

Langle : Quelques données récentes sur la chimio-thérapie antitreptococcique. *Concours Médical*, 6 mars 1938.

Lechelle, Thevenard et Charousset : Meningites à streptocoques chez une adulte traitée par le paramino phenyl sulfamide. *Bul. et Mém. Sté Méd. hôp. de Paris*, 6 mars 1939, n° 7 du 24 février 1939.

Levaditi et Vaisman : Mécanisme de l'action curative et préventive du chlorhydrate de 4 sulfamido-2-4-diamino-azobenzène et d'autres dérivés similaires dans l'infection streptococcique expérimentale. *Soc. de Biol.*, séance du 4 décembre 1935.

LEVADITI, GIRARD et VAISMAN : Chimiothérapie des infections expérimentales par la diacetyldioxydiphenylsulfone. *Soc. de Biol.*, n° 1, 1938.

LOCHWOOD et HELEN et M. LYNCH : Etude sur le mécanisme de l'action de la sulfamide, n° 11, 16 mars 1940.

LOEFFLER, R. HEGGLIN et MAIER : Les expériences cliniques sur le traitement des pneumonies lobaires avec le sérum spécifique et la sulfopyridine. *Schweiz. Med. Woch.*, n° 17, 8 juillet 1939, n° 69, 16 décembre 1939.

R. MARTIN et DELAUNAY : Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le paraminophenyl sulfamide, incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre. *Annales Med. Chir.* Tome III, n° 3, mars 1938.

MARTIN et DELAUNAY : Action du para amino phenyl sulfamide dans les meningites purulentes à strepto et accessoirement à meningocoques. *Presse Médicale*, n° 80, 6 octobre 1937.

R. MARTIN : Conduite du traitement des méningites purulentes par le para amino phenyl sulfamide. *Paris Médical*, 5 nivembre 1938, n° 45.

R. MARTIN et DELAUNAY : *Presse Médicale*, 26 mars 1938.

MARTIN : Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le para amino phenyl sulfamide. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage du sulfamide dans le liquide céphalo rachidien. *Bul. et Mém. de la Société Méd. des hôp. de Paris*, séance du 24 juin 1938.

L. MASSION et VERNIORY : Meningites à streptocoque traitées par le Rubiazol. *Bruxelles Médical*, 31 jiullet 1938.

MAY E. : Septicémie strepto-post abortum avec méningite à strepto. Guérison de la méningite par le para amino phynyl sulfamide, persistance de la septicémie et mort. *Soc. Méd. des hôpitaux*, Paris, 8 juillet 1938.
8 juillet 1938.

MURAZ, CHIRLE et QUIQUINER : *Presse Médicale*, 10 juillet 1938.

New-York State Journal of Mdeecine, n° 5, 1er mars 1940. Emploi d'un sulfamide dans l'empyème à streptocoque hémolytique.

Marcel PINARD et MADURO : Un cas de méningite streptococcique otogène post-opératoire, guérie par le traitement sulfamidé. *Soc. laryngo, hôp. Paris*, 22 mars 1938. *Presse Médicale*, n° 45, 4 juin, 1938.

A. ROBIN et WEIL : Traité de thérapeutique pratique.

RAVINA : Indications et accidents du para amino phenyl sulfamide. *Presse Médicale*, n° 19, 2 mars 1938.

Léon TIXIER : *Archives de médecine des enfants*. Tome 41, n° 10, octobre 1938. Traitement des méningites aigues pas le rulfamide.

M. et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET : Activité du para amino phenyl sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *Soc. de Biol.*, séance du 23 novembre 1935.

J. TREFOUEL et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET : Le mode d'action du para amino phenyl sulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. *Presse Médicale*, n° 45, juin 1937.

G. TROMPETER : Thèse. Etude de quelques cas chirurgicaux de pleurésies traitées par la chimiothérapie. *Presse Médicale*, n° 66, 4 septembre 1940.

Fichier du *Monde Médical*.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. — *Les sulfamides* 7

Chapitre Ier

Observation I 9

Observation II 15

Les méningites à streptocoques. Résultats comparés avant et après l'introduction des sulfamides dans leur traitement 23

Réflexions sur le mode d'action des sulfamides à propos de l'observation I. 27

Chapitre II

L'action des sulfamides suivant la nature du germe dans les méningites 31

L'action des sulfamides suivant la localisation pour un même germe 37

Conclusion 43

Bibliographie 45

Clermont, le 18 juin 1941.

Vu : *Le Président de Thèse,*

André FORSTER

Clermont, le 18 juin 1941.

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,*

André FORSTER.

Clermont, le 18 juin 1941.

Vu et permis d'imprimer :

Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg

A. DANJON,

Vice-Président du Conseil de l'Université.